Pharmakokinetisches Verhalten von Lithium-D, L-Aspartat im Vergleich zu Lithium-Acetat

Untersuchung an gesunden Versuchspersonen
nach oraler Verabreichung der beiden Lithiumsalze

S. Maierhofer

München 1981

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Pharmakokinetisches Verhalten von Lithium-D, L-Aspartat im Vergleich zu Lithium-Acetat

Untersuchung an gesunden Versuchspersonen nach oraler Verabreichung der beiden Lithiumsalze

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Selma Maierhofer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: .....Prof. Dr. N. Matussek.....

Mitberichterstatter: ..Prof. Dr. H. Hippius.....

Dekan: .....Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: .....10. 3. 1981.....

Für das Überlassen des Dissertationsthemas, des Laborarbeitsplatzes sowie der Mühe für meine Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Norbert Matussek sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. W. Greil, der mir sowohl bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen als auch bei der Verfassung dieser Arbeit stets hilfreich und unterstützend zur Seite stand.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	4
	1. Versuchspersonen	4
	2. Ablauf der Untersuchung	4
	3. Lithium-Bestimmungen	6
III.	Ergebnisse	8
	1. Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten	8
	Tabellarische Zusammenfassung	20
	2. Kumulative Urinausscheidung	24
	Tabellarische Zusammenfassung	31
	3. Ausscheidung durch den Faeces	33
IV.	Diskussion	37
V.	Zusammenfassung	46
VI.	Literaturverzeichnis	48
	Lebenslauf	

I. Einleitung

Lithium wird in der Psychiatrie zur Rezidivverhütung bei endogenen affektiven Psychosen eingesetzt. Außerdem hat sich Lithium bei der Therapie der akuten Manie bewährt (10, 18). Wegen der geringen therapeutischen Breite von Lithium muß während einer Lithium-Therapie die Lithium-Dosis für den einzelnen Patienten individuell gewählt werden. Der Lithium-Serumspiegel soll - 12 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme - zwischen 0,6 und 1,0 mVal/l liegen. Bei Lithium-Serumspiegeln über 1,5 mVal/l besteht das Risiko einer Lithium-Intoxikation (2, 3, 10, 18). Jedoch auch bei Lithium-Serumspiegeln im therapeutischen Bereich können bereits eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten, die für den Patienten unangenehm sind und zum Abbruch der Lithium-Therapie führen können.
Häufige Nebenwirkungen einer Lithiumbehandlung sind vor allem feinschlägiger Tremor der Finger, Struma, Polyurie und Polydipsie (18). Ein wichtiges Ziel der Lithiumforschung ist es, Methoden zu finden, wie während einer Lithium-Therapie bei ausreichender therapeutischer Wirkung Nebenwirkungen vermindert werden können und das Risiko einer Lithium-Intoxikation vermieden werden kann.

Das Präparat Lithium D,L-Aspartat (LK 166) wurde mit dem Ziel entwickelt, eine effektive Lithium-Therapie bei niedrigerer Lithium-Dosis und niedrigeren Lithium-Serumspiegeln als bei den übrigen Lithium-Präparaten zu ermöglichen. In der Intensivmedizin wird zur Substitution von Kalium-Mangelzuständen statt Kalium-Chlorid vielfach Kalium-Magnesium-Aspartat (Inzolen^{R}) eingesetzt. Dies geschieht in der Vorstellung, Aspartat besitze eine Carrierfunktion für Kalium und begünstige so den Durchtritt von Kalium durch die Zellmembran. Auf diese Weise würde eine stärkere intrazelluläre Anreicherung von Kalium erreicht als bei Kalium-Chlorid. Auch für Lithium-D,L-Aspartat wird angenommen, daß Aspartat hierbei als "Kationen-Schlepper" wirkt und den Transport von Lithium in die Zellen begünstigt. Bei relativ niedrigem Lithium-Serumspiegel würde demnach hohe Gewebskonzentration von Lithium erreicht werden. Als weitere Vorteile wurden aufgeführt:

1. Erheblich geminderte Toxizität von Lithium, da die Asparaginsäure ohne Veränderung der pharmakodynamischen Spezifität die toxische Eigenschaft des Kations vermindert.
2. Geringere therapeutische Wirkdosis im Vergleich zu herkömmlichen Lithium-Präparaten (12).

Ziel und Problemstellung der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, das pharmakokinetische Verhalten von Lithium-aspartat im Vergleich zu einem herkömmlichen Lithiumpräparat (Quilonum^R) zu untersuchen. Hierzu wird Lithium-aspartat und Lithium-acetat (Quilonum^R) jeweils in einer Einzeldosis verabreicht und der Verlauf der Lithiumkonzentration im Serum, in den Erythrozyten und im Urin bestimmt. Die Lithium-Konzentration in den Erythrozyten wird als ein Beispiel für die Gewebskonzentration für Lithium gewählt. Die Erythrozyten erscheinen besonders geeignet, da sie leicht zu gewinnen sind. Außerdem ergeben sich aus der Literatur Hinweise dafür, daß die Lithium-Konzentration in den Erythrozyten besser mit der klinischen Wirksamkeit von Lithium korreliert als die Lithium-Konzentration im Serum (4, 5, 13, 14). Dieser Befund ist allerdings umstritten (3, 11, 15, 16). Aus dem Verhalten der Lithium-Konzentrationen nach Gabe der beiden Lithium-Präparate (Lithium-acetat, Lithium-aspartat) soll beurteilt werden, ob sich das pharmakokinetische Verhalten von Lithium nach Verabreichung der beiden Lithium-Präparate deutlich unterscheidet. Insbesondere soll dazu Stellung genommen werden, ob nach Lithium-aspartat eine stärkere intrazelluläre Anreicherung von Lithium angenommen werden kann, als nach Gabe von Lithium-acetat.

II. Methodik

1. Versuchspersonen:

In die Studie wurden sechs gesunde Versuchspersonen - eine weibliche, fünf männliche - im Alter von 17 bis 30 Jahren aufgenommen. Die Probanden setzten sich aus Studenten und Schülern zusammen. Bei allen Versuchspersonen lag informiertes Einverständnis vor. Bei den beiden 17-jährigen Schülern wurde die schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten eingeholt.

Vor Versuchsbeginn wurden folgende Untersuchungen vorgenommen: Erhebung einer Krankheitsanamnese, klinische Untersuchung, Routine-Labor mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Serum-Transaminasen, Nüchternblutzucker, Serum-Elektrophorese und Urinstatus. Die Laborwerte waren bei sämtlichen Versuchspersonen im Normbereich.

2. Ablauf der Untersuchung:

Die Versuche wurden in der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. Die fünf männlichen Versuchspersonen erhielten als Einmaldosis Lithium-Acetat (Quilonum^{R}) und Lithium-aspartat (Code-Bezeichnung LK 166 der Firma Köhler). Zwischen der Einnahme der beiden Lithiumpräparate bestand ein zeitlicher Abstand von mindestens 14 Tagen. Am Morgen des Versuchs-

tages wurde Lithium-acetat in einer Dosis von 24,3 mVal (3 Tabletten Quilonum zu je 8,1 mVal Lithium = 536 mg Lithium-acetat) bzw. 25,44 mVal Lithium-aspartat (8 Tabletten LK 166 zu je 3,18 mVal Lithium = 500 mg Lithium-aspartat) verabreicht. Die LK 166 Dragees haben folgende Zusammensetzung:

Kern:	500,000 mg	Lithium-D,L-aspartat
	10,320 mg	Magnesium-stearat
	10,225 mg	Polyäthylenglykol
	9,455 mg	Aerosil 200
	530,000 mg	
Lackdecke:	15,730 mg	Celluloseacetat
	10,490 mg	Talcum
	1,785 mg	Rizinusöl
	3,680 mg	Titandioxid
	2,120 mg	Magnesiumstearat
	6,920 mg	Poly-vynilpyrrolidon
	14,395 mg	Eudragit
	1,115 mg	Gelblack ZLT
	1,115 mg	Orangelack ZLT
	587,350 mg	

Bei Einnahme der Medikamente waren die Versuchspersonen nüchtern. Ca. 2 Stunden nach Tabletteneinnahme erhielten die Versuchspersonen ein Frühstück. Für die ersten 40 Stunden nach Medikamenteneinnahme wurde leichte Kost und reichlich Flüssigkeitszufuhr angeordnet. Die Nacht

nach Versuchsbeginn verbrachten die Versuchspersonen in der Klinik. Die Blutentnahmen erfolgten zunächst in 15-minütigen Abständen (bis zu 3 Std. nach Medikamenteneinnahme), später in Abständen von 1 Stunde bis zu 12 Stunden (siehe Abbildungen 1 - 5). Blutproben wurden in der Regel bis zum 3. Tag entnommen.

Zur Bestimmung der kumulativen Urinausscheidung von Lithium wurde von den Versuchspersonen soweit möglich, Urin in 1/2-stündlichen und stündlichen, dann in 4-stündlichen Abständen abgegeben. Ab dem 2. Tag nach Applikation der Medikamente wurde Urin in 24-stündlichen Abständen gesammelt (siehe Abb. 6 - 10). Bei einer einzigen weiblichen Versuchsperson wurde nach einer einmaligen oralen Gabe von 25,4 mVal Lithiumaspartat die kumulative Urinausscheidung über einen Zeitraum von 12 Tagen kontrolliert. Bei dieser Versuchsperson wurden keine Blutproben entnommen. Bei einer Versuchsperson (E. M.) wurde nach Gabe von Lithiumaspartat Faeces über einen Zeitraum von zwei Tagen gesammelt.

3. Lithium-Bestimmungen

Bei den Probanden wurde Lithium im Serum, in den Erythrozyten und im Urin bestimmt, bei einer Versuchsperson außerdem in den Faeces.

Die Bestimmung von Lithium im Serum und in den Erythrozyten erfolgte nach einer gering modifizierten Methodik, die von FRAZER et al (8) und ELIZUR et al (7) angewandt wurde. Die entnommenen Blutproben von 5 - 10 ml wurden mit 10 µl Heparin (5000 I.E./0,5 ml) versetzt und anschließend zur gleichmäßigen Durchmischung in einem Rotator über 5 - 15 Minuten langsam gedreht. Das so aufbereitete Blut zentrifugierten wir 50 Minuten (Fa. Zentrifug) mit 1600 g bei Raümtemperatur. Anschließend wurde das Serum vom Erythrozytensediment getrennt, 1 ml des Erythrozytensediments mit einer Sarpettenspritze (Sarstedt) entnommen und mit 6 % n-Butanol 1:10 verdünnt, wodurch sofortige und vollständige Hämolyse eintrat. Bei der Methodik wurde eine Kontaminierung der Proben mit Glas vermieden (Verwendung von Plastikröhrchen). Plasma, Urin und Faeces wurden ebenfalls zu einer für die Messung geeigneten Verdünnung mit 6 % n-Butanol versetzt (siehe unten).

Die Bestimmung der Lithium-Konzentration in den jeweiligen Proben geschah unter Anwendung der Atomabsorptionsspektrophotometrie (Perkin-Elmer 290).

Um am Atomabsorptionsspektralphotometer ein Verstopfen der feinen Kapillare, welche die zu messende Probe zur Verbrennung hochsaugt, zu vermeiden, hat sich die Verdünnung mit 6 % n-Butanol sehr bewährt. Entsprechend der unterschiedlichen Proben wurden folgende Ver-

dünnungen durchgeführt: Bei Erythrozyten 1:5, beim Serum 1:1, Urin und Faeces so weit bis die Konzentrationen im Meßbereich lagen (nach Bedarf bis zu 1:100). Durch die Verdünnungen gab es kaum Ausfällungen, ferner war die Viskosität in allen Proben annähernd gleich.

III. Ergebnisse

1. Vergleich der Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten nach oraler Applikation von Lithium-acetat und Lithium-aspartat.

In den Abbildungen 1 bis 5 wird das Verhalten der Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten nach oraler Applikation von Lithium-acetat und Lithium-aspartat bei den einzelnen Versuchspersonen dargestellt.
Es wurden jeweils 24,3 mVal Lithium-acetat (Quilonum^{R}) und 25,44 mVal Lithium-aspartat (LK 166) verabreicht.

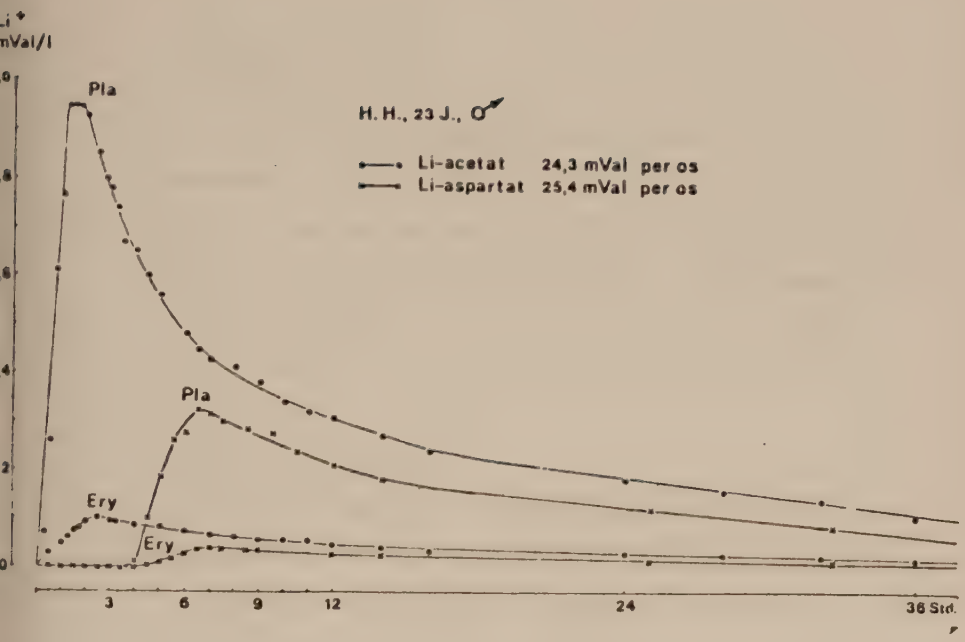

Abb.1: Verlauf der Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten bei Versuchsperson H. H., 23 J. ♂ nach oraler Gabe von 24,3 mVal Lithium-acetat (Quilonum^{R}) und von 25,4 mVal Lithium-aspartat (LK 166)

Abb. 1 zeigt den Verlauf der Lithium-Konzentration im Serum und in den Erythrozyten für Versuchsperson H. H.

Lithium-acetat:

Nach Gabe von Lithium-acetat wird Lithium im Serum erstmals 15 Minuten nach Tabletteneinnahme in einer Konzentration von 0,07 mVal/l gemessen. Die höchste Serum-Konzentration von 0,95 mVal/l tritt nach 1 Std. 15 Minuten auf. In den Erythrozyten ist Lithium nach 30 Minuten nachzuweisen (0,025 mVal/l). Der höchste Wert wird nach 2 Std. 30 Min. erreicht (0,1 mVal/l).

Lithium-aspartat:

Erster Lithiumnachweis nach Applikation von Lithium-aspartat im Serum nach 4 Stunden (0,01 mVal/l), maximale Konzentration nach 6 Stunden 30 Minuten (0,320 mVal/l). Erster Nachweis in den Erythrozyten nach 4 Stunden 30 Minuten (0,005 mVal/l), maximale Konzentration nach 7 Stunden (0,004 mVal/l).

Vergleich

Aus dem Vergleich der Lithium-Konzentrationen nach Lithium-acetat und Lithium-aspartat wird deutlich, daß nach Gabe von Lithium-acetat Lithium bereits in der ersten abgenommenen Probe nach 15 Minuten im Serum nachweisbar ist, während nach Gabe von Lithium-aspartat trotz der Blutentnahmen in 15-minütigen Abständen Lithium erst nach 4 Stunden meßbar wird. Die maximalen Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten werden bei Lithium-aspartat im Vergleich zu

Lithium-acetat nach einer Verzögerung von etwa 4 Stunden erreicht. Die Maximalkonzentrationen von Lithium sind bei Lithium-aspartat sowohl im Serum wie auch in den Erythrozyten deutlich niedriger (jeweils ca.1/3 der Konzentrationen nach Lithium-acetat).

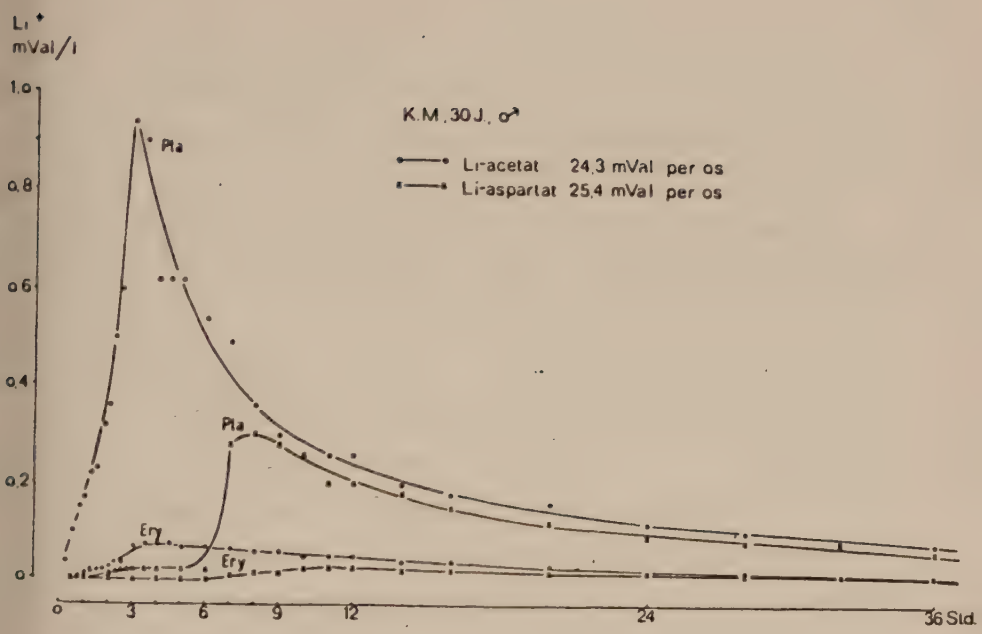

Abb. 2: Vergleich von Lithium-acetat (Quilonum^{R}) und Lithium-aspartat nach oraler Applikation bei Versuchsperson K. M. 30 J., ♂

Abb. 2 gibt die Werte für Versuchsperson K. M. wider.

Lithium-acetat:

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 15 Minuten (0,040 mVal/l), höchste Konzentration 0,940 mVal/l nach 3 Std. Erster Nachweis von Lithium in den Erythrozyten nach 45 Minuten (0,005 mVal/l), höchste Konzentration zwischen 3 1/2 und 4 1/2 Std. nach Applikation.

Lithium-aspartat:

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 2 Std. (0,010 mVal/l), höchste Konzentration 0,300 mVal/l nach 8 Std. Erster Nachweis von Lithium in den Erythrozyten nach 7 Std. (0,010 mVal/l), höchste Konzentration zwischen 10 und 12 Std. nach Applikation.

Vergleich:

Auch bei dieser Versuchsperson erscheint Lithium nach Lithium-acetat wesentlich früher im Serum als nach Lithium-aspartat (15 Minuten bzw. 2 Stunden). Wiederum sind die maximalen Lithiumkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten nach Lithium-acetat deutlich höher als nach Lithium-aspartat. Die maximalen Serum-Konzentrationen von Lithium werden bei dieser Versuchsperson bei beiden Lithiumpräparaten relativ spät erreicht (3 Std. bzw. 8 Std.). Die zeitliche Verzögerung bei Lithium-aspartat beträgt somit 5 Stunden.

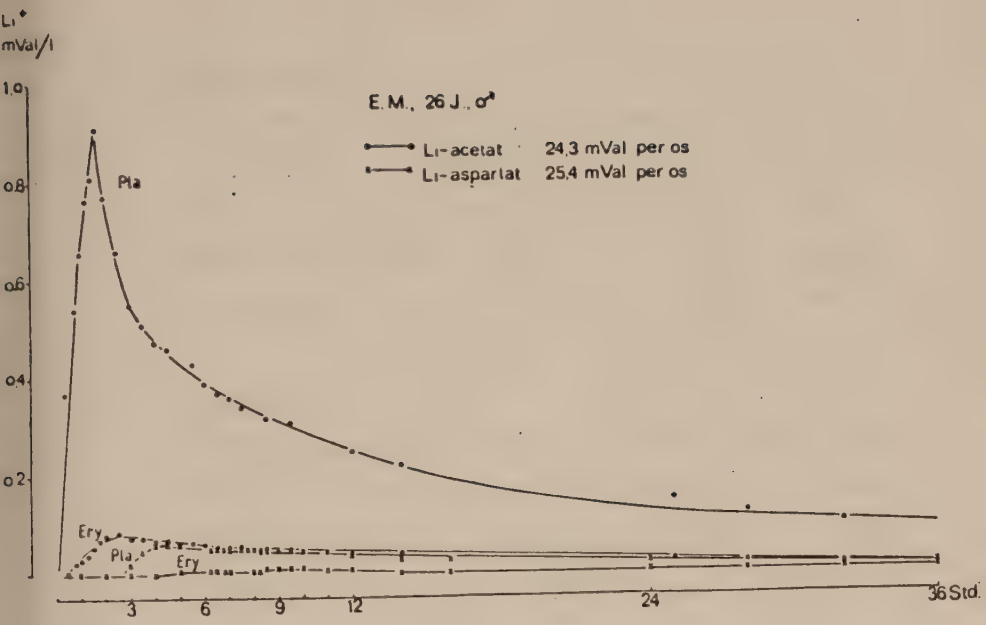

Abb.3: Vergleich von Lithium-acetat (Quilonum^{R}) und Lithium-aspartat nach oraler Applikation bei Versuchsperson E. M., 26 J., ♂

Abb. 3 stellt die Befunde der Versuchsperson E. M. dar.

Lithium-acetat:

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 20 Minuten (0,37 mVal/l), höchste Konzentration 0,910 mVal/l nach 1 Std. 45 Minuten. Erster Nachweis in den Erythrozyten nach 20 Minuten, höchste Konzentration nach 2 1/2 Std.

Lithium-aspartat:

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 3 Stunden (0,020 mVal/l), höchste Konzentration 0,060 mVal/l zwischen 4 und 5 Stunden. Erster Nachweis in den Erythrozyten nach 5 Stunden (0,005 mVal/l), Höchstkonzentration zwischen 8 1/2 und 10 Stunden (0,01 mVal/l).

Vergleich:

Lithium erscheint im Serum bei Lithium-acetat wiederum wesentlich früher als nach Lithium-aspartat (20 Min. bzw. 3 Stunden). Die Höchstkonzentration von Lithium im Serum wird bei Lithium-aspartat ca. 2 Stunden später als nach Lithium-acetat erreicht. (4 Stunden bzw. 1 Std. 45 Minuten). Bei dieser Versuchsperson ist auffällig, daß nach Gabe von Lithium-aspartat nur sehr niedrige Lithiumkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten erreicht werden (maximal 0,06 mVal/l bzw. 0,01 mVal/l).

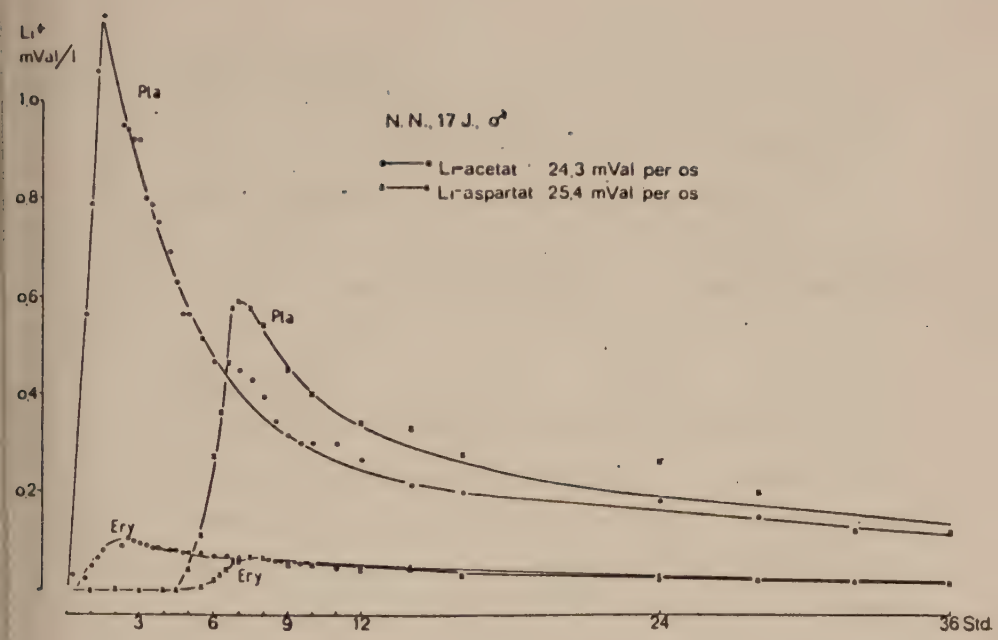

Abb. 4: Vergleich von Lithium-acetat (Quilonum R) und Lithium-aspartat nach oraler Applikation bei Versuchsperson N. N., 17 J. ♂

Abb. 4 zeigt die Ergebnisse bei Versuchsperson N. N.

Lithium-acetat:

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 25 Minuten (0,030 mVal/l), höchste Konzentration 1,170 mVal/l nach 1 1/2 Std. Erster Nachweis in den Erythrozyten nach 45 Minuten (0,025 mVal/l), höchste Lithium-Konzentration nach 2 1/2 Stunden (0,085 mVal/l)

Lithium-aspartat:

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 5 Stunden (0,040 mVal/l), höchste Konzentration 0,590 mVal/l nach 7 Stunden. Erster Nachweis von Lithium in den Erythrozyten nach 5 1/2 Stunden (0,005 mVal/l), höchste Konzentration nach 7 1/2 Stunden (0,065 mVal/l).

Vergleich:

Bei dieser Versuchsperson werden im Vergleich zu den anderen Versuchspersonen relativ hohe Lithium-Serumwerte gemessen (maximal ca. 0,6 mVal/l 7 Stunden nach Tabletteneinnahme). Die Werte nach Lithium-aspartat sind jedoch auch bei diesem Versuch wesentlich niedriger als nach Lithium-acetat (maximale Lithium-Serumkonzentrationen bei Lithiumacetat ca. 1,2 mVal/l 1 1/2 Std. nach Tabletteneinnahme. Die Höchstkonzentration von Lithium im Serum erscheint etwa 5 1/2 Std. später bei Aspartat. Hervorzuheben ist weiterhin, daß bei dieser Versuchsperson sich die Lithium-Konzentrationen in den Erythrozyten nach Gabe der beiden Lithiumpräparate weniger unterscheiden als bei den anderen Versuchspersonen (maximale Erythrozyten-Konzentrationen bei Lithium-acetat 0,095 mVal/l, bei Lithium-aspartat 0,065 mVal/l). Die Maximalwerte der Lithium-Konzentration in den Erythrozyten werden jedoch wie bei den anderen Versuchspersonen nach Aspartat wiederum wesentlich später erreicht (Differenz ca. 5 Stunden).

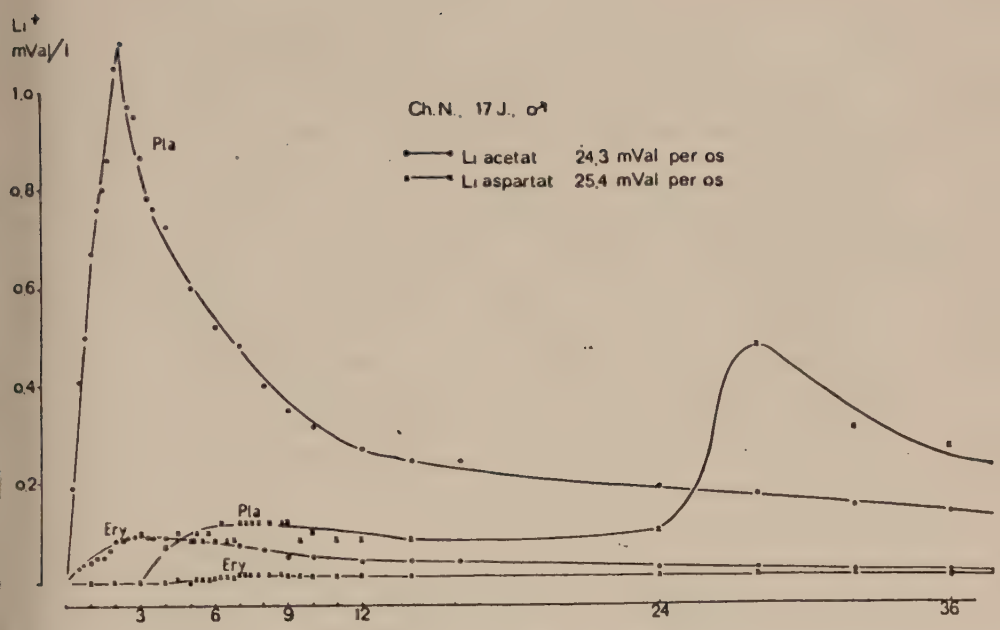

Abb. 5: Vergleich von Lithium-acetat (Quilonum R) und Lithium-aspartat nach oraler Applikation bei Versuchsperson Ch.N., 17 J. ♂

Abb. 5 gibt die Ergebnisse des Probanden Ch. N. wieder.

Lithium-acetat

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 15 Minuten (0,190 mVal/l), höchste Konzentration 1,100 mVal/l nach 2 Std. 15 Min. Erster Nachweis in den Erythrozyten nach 30 Minuten (0,035 mVal/l), höchste Konzentration nach 3 Stunden.

Lithium-aspartat

Erster Nachweis von Lithium im Serum nach 4 Std. (0,070 mVal/l), nach 7 Std. wird zunächst eine Höchstkonzentration von 0,120 mVal/l erreicht, die dann wieder abfällt und nach 28 Std. zu einem erneuten Gipfelpunkt (0,480 mVal/l) ansteigt. Erster Nachweis von Lithium in den Erythrozyten nach 4 1/2 Stunden, höchste Konzentration zwischen 7 und 9 Stunden nach Einnahme. Der zweite Serum-Gipfel wirkt sich auf die Erythrozytenkonzentration nicht aus.

Vergleich

Lithium erscheint bei Lithium-acetat nach 15 Minuten im Serum, bei Lithium-aspartat nach 4 Stunden. Die Maximalkonzentration von Lithium ist bei Acetat höher (1,1 mVal/l) als bei Aspartat. Der erste Serumgipfel bei Lithium-aspartat (0,120 mVal/l) erscheint etwa 5 Stunden später als nach Acetat. Der zweite Serum-Gipfel (0,480 mVal/l) tritt 28 Stunden nach Tabletteneinnahme auf. Ein später zweiter Gipfel der Lithium-Konzentration im Serum bei Lithium-aspartat wird nur bei dieser Versuchsperson festgestellt. Er ist nicht von einem entsprechenden Gipfel der Lithium-Konzentration in den Erythrozyten begleitet.

Tabellarische Zusammenfassung

In den Tabellen 1 und 2 werden die Ergebnisse der Lithiumkonzentration im Serum und in den Erythrozyten tabellarisch zusammengestellt (in Tab. 1 für Lithium-acetat, in Tab. 2 für Lithium-aspartat).

Aus der tabellarischen Aufstellung ist ersichtlich, daß nach Gabe von Lithium-acetat Lithium bereits in den ersten entnommenen Proben nach 15 bis 25 Minuten nachweisbar ist, nach Gabe von Lithium-aspartat dagegen wird Lithium erst nach 2 bis 5 Stunden meßbar. Im Mittel kann Lithium bei Lithium-acetat nach 18 Min., bei Lithium-aspartat dagegen erst nach 3 Std. 36 Min. nachgewiesen werden. Entsprechend verhalten sich die Lithium-Konzentrationen in den Erythrozyten. Während nach Gabe von Lithium-acetat Lithium im Mittel bereits nach 34 Minuten in den Erythrozyten gemessen werden kann, zeigt sich nach Gabe von Lithium-aspartat Lithium in den Erythrozyten im Mittel erst nach 5 Stunden 18 Minuten. Die Maximalkonzentrationen im Serum finden sich nach Gabe von Lithium-acetat nach 1 Std. 15 Min. (Versuchsperson H. H.) oder spätestens nach 3 Std. (Versuchsperson K. M.). Nach Gabe von Lithium-aspartat finden sich die Maximalkonzentrationen im Serum erst nach 4 Stunden (Versuchsperson E. M.) und spätestens nach 28 Stunden (Versuchsperson Ch. N.). Es wird somit

deutlich, daß nach Gabe von Lithium-aspartat bei allen Versuchspersonen Lithium im Serum wie auch in den Erythrozyten wesentlich später erscheint. Auch die Maximalkonzentrationen von Lithium sind nach Gabe von Lithium-aspartat im Serum und in den Erythrozyten erheblich niedriger (Mittelwert der maximalen Lithium-Serumkonzentration nach Lithium-acetat 1,0 mVal/l, nach Lithium-aspartat 0,35 mVal/l). Die maximalen Lithium-Konzentrationen in den Erythrozyten betragen nach Lithium-acetat 0,09 mVal/l, nach Lithium-aspartat dagegen nur 0,031 mVal/l.

Hervorzuheben ist weiterhin, daß die maximalen Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten bei allen Versuchspersonen später erreicht werden als im Serum. Nach Gabe von Lithium-acetat wird die maximale Lithium-Serumkonzentration im Mittel nach 117 Minuten erreicht, während die Maximalwerte von Lithium in den Erythrozyten im Mittel erst nach 168 Minuten auftreten. Eine entsprechende zeitliche Verzögerung der Maximalkonzentration von Lithium in den Erythrozyten ist auch nach Gabe von Lithium-aspartat nachweisbar. (Mittelwerte: 6 Std. 20 Minuten für die Serumkonzentration, 8 Stunden für die Erythrozytenkonzentration).

Versuchs-person	erster Nachweis im Serum		erster Nachweis in den Erythrozyten		Maximalkonzentration im Serum		Maximalkonzentration in den Erythrozyten	
	mVal/l	(Zeit)	mVal/l	(Zeit)	mVal/l	(Zeit)	mVal/l	(Zeit)
H.H.	0,070	(15 Min.)	0,025	(30 Min.)	0,950	(1 Std. 15 Min.)	0,100	(2 Std. 30 Min.)
K.M.	0,040	(15 Min.)	0,005	(45 Min.)	0,940	(3 Std.)	0,075	(3 Std. 30 Min.)
E.M.	0,370	(20 Min.)	0,005	(20 Min.)	0,910	(1 Std. 45 Min.)	0,085	(2 Std. 30 Min.)
N.N.	0,030	(25 Min.)	0,025	(45 Min.)	1,170	(1 Std. 30 Min.)	0,105	(2 Std. 30 Min.)
Ch.N.	0,190	(15 Min.)	0,035	(30 Min.)	1,100	(2 Std. 15 Min.)	0,100	(3 Std.)
Mittel-werte	0,140	(18 Min.)	0,019	(34 Min.)	1,014	(117 Min.)	0,093	(168 Min.)
	±0,140	(± 4,4Min.)	±0,001	(± 10 Min.)	±0,114	(± 41,6 Min.)	±0,013	(± 26,8 Min.)

Tab. 1

Erstmaliger Nachweis und Maximalkonzentrationen von Lithium-Acetat im Serum und in den Erythrozyten in tabellarischer Aufstellung (in Klammer Zeit nach Tabletteneinnahme) und Mittelwerte (± SD).

Versuchs-person	erster Nachweis im Serum mVal/l	(Zeit)	erster Nachweis in den Erythrozyten mVal/l	(Zeit)	Maximalkonzentration im Serum mVal/l	(Zeit)	Maximalkonzentration in den Erythrozyten mVal/l	(Zeit)
H.H.	0,010	(4 Std.)	0,005	(4 Std. 30 Min.)	0,320	(6 Std. 30 Min.)	0,040	(7 Std.
K.M.	0,010	(2 Std.)	0,010	(7 Std.)	0,300	(8 Std.)	0,025	(10 Std.)
E.M.	0,020	(3 Std.)	0,005	(5 Std.)	0,060	(4 Std.)	0,010	(8 Std. 30 Min.)
N.N.	0,040	(5 Std.)	0,005	(5 Std. 30 Min.)	0,590	(7 Std.)	0,065	(7 Std. 30 Min.)
Ch.N.	0,070	(4 Std.)	0,005	(4 Std. 30 Min.)	0,120 0,480	(6 Std. 15 Min.) (28 Std.)	0,015	(7 Std.)
Mittel-werte	0,030 ±0,02	(3 Std. 36 Min.) (±1 Std. 10 Min.)	0,006 ±0,002	(5 Std. 18 Min.) (±1 Std.	0,278 ±0,2 0,35 ± 0,2	(6 Std. 20 Min.) (±1 Std. 30 Min.) (10 Std. 40 Min.) (-9 Std. 45 Min.)	0,031 ±0,022	(8 Std.) (±1 Std. 16 Min.)

Tab. 2

Erstmaliger Nachweis und Maximal-Konzentration von Lithium-Aspartat im Serum und in den Erythrozyten in tabellarischer Aufstellung (in Klammer Zeit nach Tabletteneinnahme) und Mittelwerte (-+ SD).

2. Vergleich der kumulativen Urinausscheidung nach Gabe von Lithium-acetat und Lithium-aspartat

In den Abbildungen 6 bis 10 sind die kumulativen Urinausscheidungen nach Gabe der beiden Lithiumpräparate für die einzelnen Versuchspersonen dargestellt. Die Ausscheidung wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen verfolgt. Abb. 11 zeigt die kumulative Urinausscheidung über einen Zeitraum von 12 Tagen nach Gabe von Lithium-aspartat bei einer weiblichen Versuchsperson.

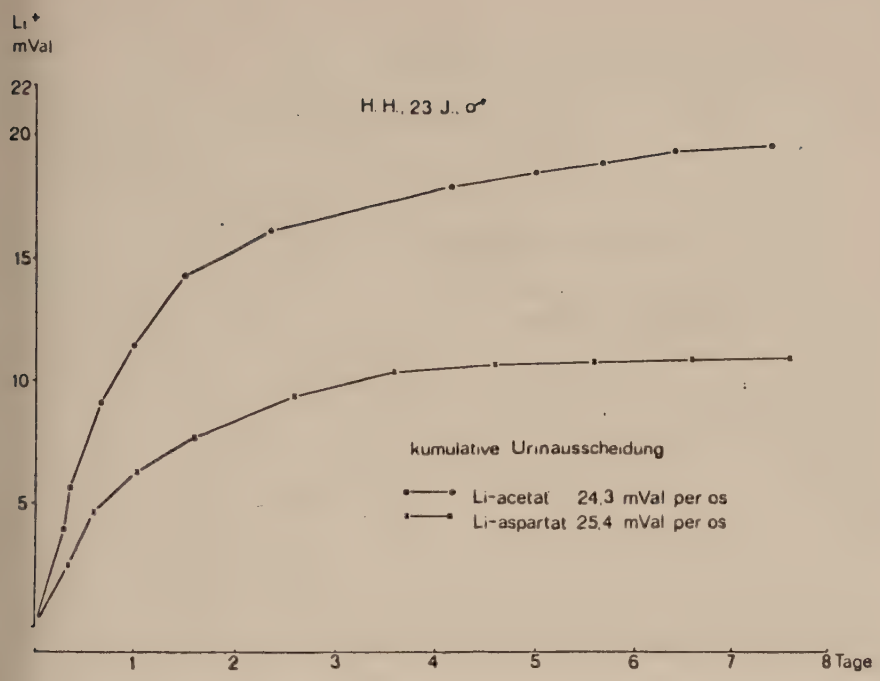

Abb. 6: Kumulative Urinausscheidung nach oraler Applikation von Lithium-acetat und Lithium-aspartat bei Versuchsperson H. H.

Abb. 6 zeigt die kumulative Urinausscheidung bei Versuchsperson H. H.

Nach oraler Gabe von 24,3 mVal Lithium-acetat werden innerhalb von 7 Tagen 19,6 mVal Lithium ausgeschieden, nach Gabe von 25,4 mVal Lithium-aspartat im gleichen Zeitraum dagegen nur 11,2 mVal Lithium. Es wird bei Lithium-aspartat also im Beobachtungszeitraum weniger als die Hälfte des verabreichten Lithiums im Urin ausgeschieden.

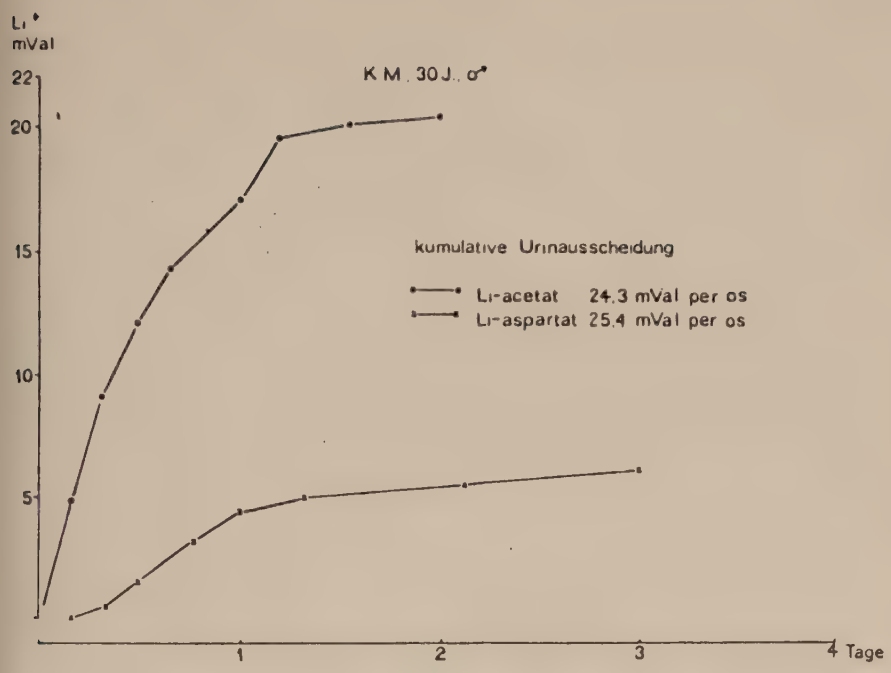

Abb. 7: Kumulative Urinausscheidung bei Versuchsperson K. M.

Abb. 7 stellt die Befunde für Versuchsperson K. M. dar. Bei dieser Versuchsperson konnte Urin nur über einen Zeitraum von zwei bzw. drei Tagen gesammelt werden.

Nach oraler Gabe von 24,3 mVal Lithium-acetat werden innerhalb von 2 Tagen 20,6 mVal Lithium ausgeschieden, nach Gabe von 25,4 mVal Lithium-aspartat innerhalb von 3 Tagen nur 6,1 mVal Lithium.

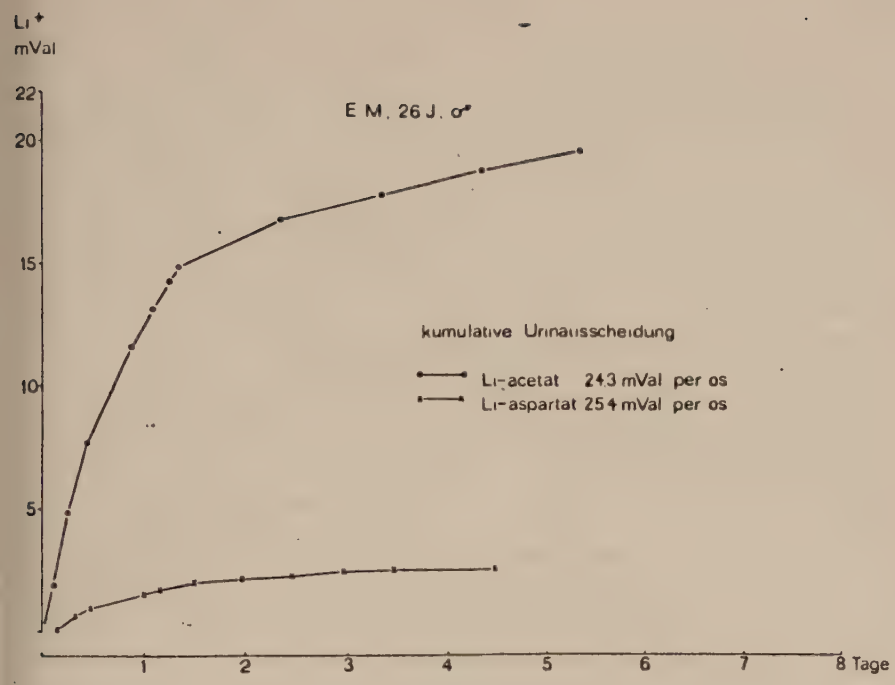

Abb. 8: Kumulative Urinausscheidung bei Versuchsperson E. M.

Abb. 8 zeigt die kumulative Urinausscheidung bei Versuchsperson E. M.

Nach oraler Gabe von 24,3 mVal Lithium-acetat werden während 5 Tagen 19,7 mVal Lithium ausgeschieden, nach Gabe von 25,4 mVal Lithium-aspartat innerhalb 4 1/2 Tagen nur 2,5 mVal Lithium. Es wird also nach Gabe von Lithium-aspartat während des Beobachtungszeitraums lediglich ca. 10 % des verabreichten Lithiums im Urin ausgeschieden (bei Lithium-acetat dagegen ca. 80 %). Diese Versuchsperson zeigt auch sehr niedrige Lithiumserumspiegel nach Lithium-aspartat (s.Abb.3).

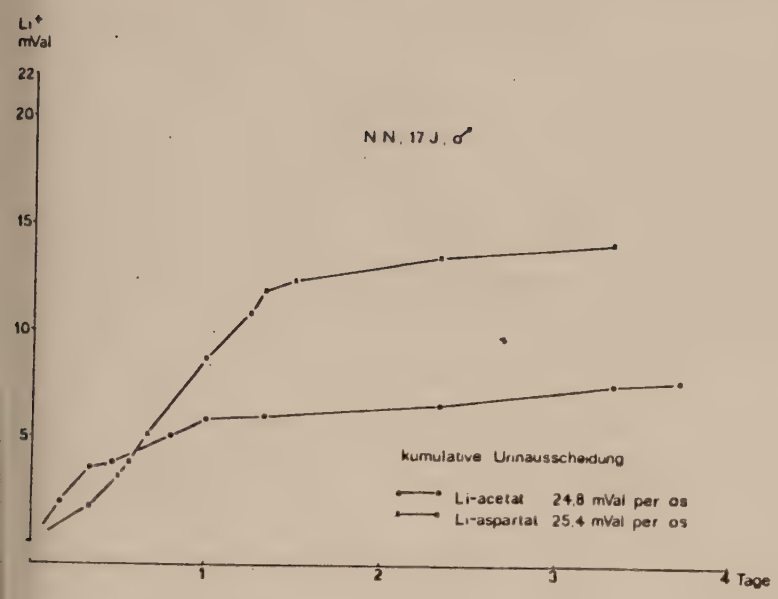

Abb. 9: Kumulative Urinausscheidung bei Versuchsperson N. N.

Abb. 9 zeigt die Werte für Versuchsperson N. N.

Bei diesem Versuch ist die Ausscheidung von Lithium nach Gabe von Lithium-aspartat höher als nach Lithium-acetat. Nach Lithium-acetat werden innerhalb von 4 Tagen nur 7,9 mVal ausgeschieden, nach Lithium-aspartat innerhalb von 3 1/2 Tagen 14,2 mVal. Es ist die einzige Versuchsperson, bei der die Lithiumausscheidung nach Lithium-aspartat höher ist als nach Lithium-acetat.

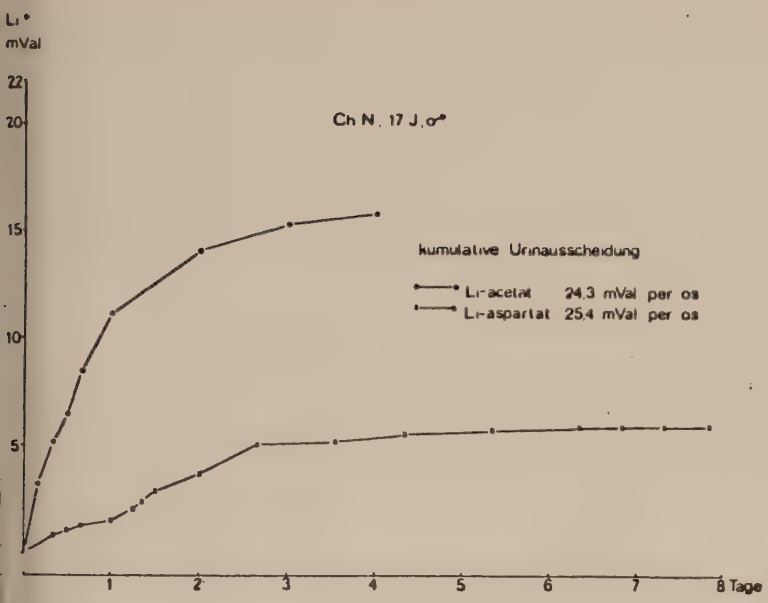

Abb. 10: Kumulative Urinausscheidung bei Versuchsperson Ch. N.

Abb. 10 stellt die Ergebnisse der Versuchsperson Ch. N. dar.

Nach oraler Gabe von 24,3 mVal Lithium-acetat werden innerhalb von 4 Tagen 15,8 mVal Lithium ausgeschieden, nach Gabe von 25,4 mVal Lithium-aspartat innerhalb von 8 Tagen nur 6 mVal Lithium.

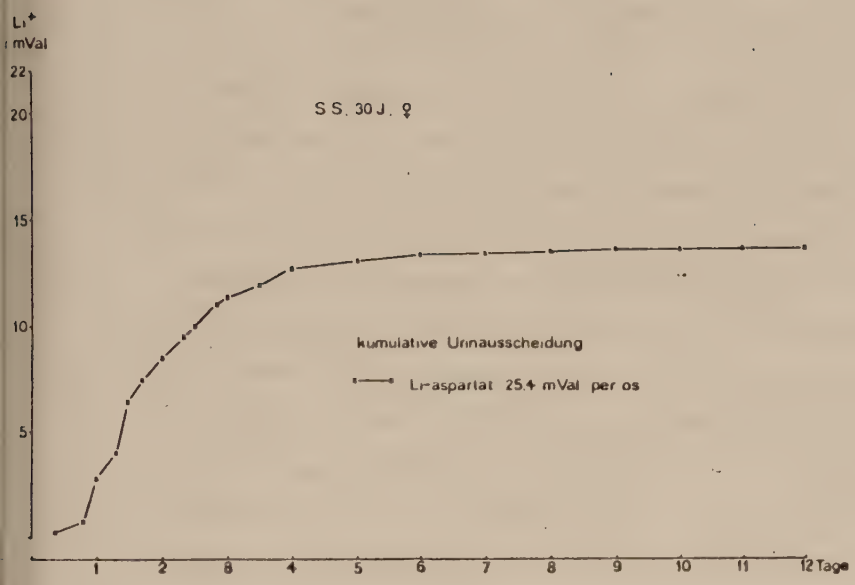

Abb. 11: Kumulative Urinausscheidung über einen Zeitraum von 12 Tagen bei Versuchsperson S. S. nach oraler Gabe von 25,4 mVal Lithium-aspartat.

Abb. 11 zeigt die kumulative Urinausscheidung einer Versuchsperson, die nach Gabe von Lithium-aspartat über einen Zeitraum von 12 Tagen Urin sammelte. Diese Versuchsperson nahm nur Lithium-aspartat ein. Ein Vergleich zu Lithium-acetat ist deshalb nicht möglich. Bei dieser Versuchsperson wurde kein Blut zur Lithium-Serumkontrolle entnommen. Wie aus der Kurve ersichtlich, werden von den verabreichten 25,4 mVal Lithium-aspartat innerhalb von 12 Tagen insgesamt 13,9 mVal Lithium ausgeschieden.

In Tab. 3 sind die Ergebnisse der kumulativen Urinausscheidung zusammenfassend dargestellt.

Im Mittel wurde bei Lithium-acetat (Quilonum^{R}) 16,7 mVal Lithium im Urin wiedergefunden, das entspricht 68 % der verabreichten Dosis. Bei Lithiumaspartat (LK 166) wurde im Urin insgesamt durchschnittlich 8,0 mVal Lithium nachgewiesen, das entspricht 31 %. Die Versuchspersonen sammelten unterschiedlich lange den Urin (zwischen 2 und 8 Tagen). Im Mittel lag die Sammelzeit bei Quilonum^{R} bei 4,4 Tagen, bei LK 166 bei 5,2 Tagen. Trotz längerer Sammelperioden wurde also bei Lithiumaspertat wesentlich weniger Lithium im Urin wiedergefunden als bei Lithium-acetat (31 % bzw. 68 %).

Versuchs-person	mVal Lithium im Urin (Urinsammelperiode in Tagen) Lithium-acetat (Quilonum^R)		Lithium-aspartat (LK 166)	
H.H.	19,6	(7)	11,2	(7)
K.M.	20,6	(2)	6,1	(3)
E.M.	19,7	(5)	2,5	(4,5)
N.N.	7,9	(4)	14,2	(3,5)
Ch.N.	15,8	(4)	6,0	(8)
$\bar{x} \pm$ SD	16,7 ± 5,3	(4,4 ± 1,8)	8,0 ± 4,7	(5,2 ± 2,2)

Tab. 3: Kumulative Urinausscheidung nach Gabe einer Einmaldosis von 24,3 mVal Lithium-acetat (Quilonum^R) und von 25,4 mVal Lithium-aspartat (LK 166)

Es ist die Gesamtmenge von Lithium in mVal angegeben, die bis zum Ende der Sammelperiode ausgeschieden wurde. In Klammern die Dauer der Sammelperioden in Tagen.

$\bar{x} \pm$ SD = Mittelwerte mit Standardabweichung.

Die Abbildungen 12 und 14 zeigen die kumulative Urinausscheidung von Lithium nach Gabe von Lithium-acetat und Lithium-aspartat über einen Zeitraum von 48 Stunden einschließlich einer Mittelwertskurve. Der Zeitraum von 48 Stunden wurde gewählt, da über diesen Zeitraum von allen Versuchspersonen Urin gesammelt werden konnte und die entsprechenden Werte bestimmt werden konnten. Es ist ersichtlich, daß mit Ausnahme von einer Versuchsperson die Ausscheidung von Lithium nach Gabe von Lithium-aspartat wesentlich geringer ist als die nach Lithium-acetat.
Im Mittel wurden bei Lithium-acetat nach 48 Stunden 14,5 mVal (d.h. ca. 60 % der verabreichten Dosis), bei Lithium-aspartat nur 6,9 mVal (d.h. ca. 27 %) ausgeschieden.

3. Ausscheidung von Lithium durch den Faeces nach Gabe von Lithium-aspartat (LK 166)

Da die Urinausscheidung von Lithium nach oraler Gabe von Lithium-aspartat wesentlich niedriger ist als die nach Lithium-acetat, wurde bei einer Versuchsperson geprüft, in welcher Menge Lithium über die Faeces nach Gabe von Lithium-aspartat ausgeschieden wurde.
Eine Versuchsperson (E. M.) sammelte die ersten zwei Tage nach Applikation von Lithium-aspartat den Faeces, darin fand sich Lithium in einer Menge von 6 mVal.

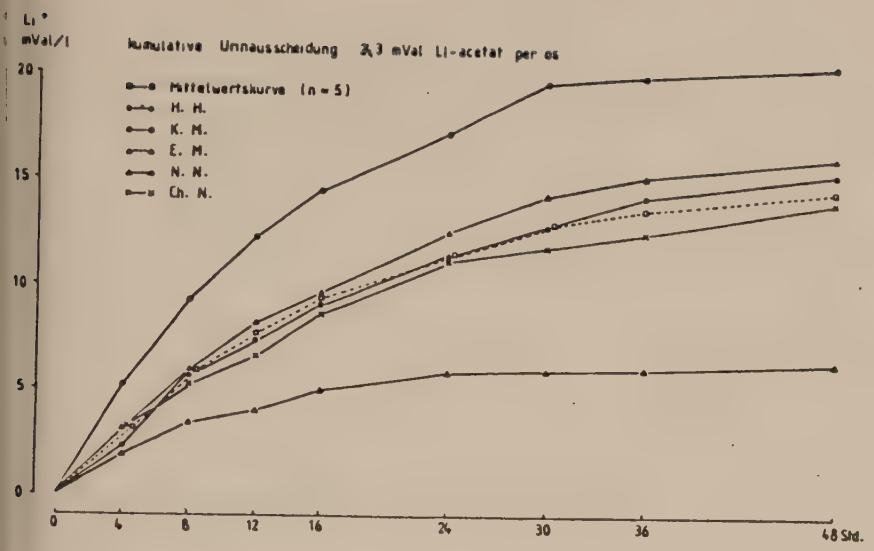

Abb. 12: Zusammenfassende Darstellung der kumulativen Urinausscheidung über einen Zeitraum von 48 Stunden nach einmaliger oraler Gabe von 24,3 mVal Lithiumacetat (einschließlich Mittelwertkurve) für 5 Probanden

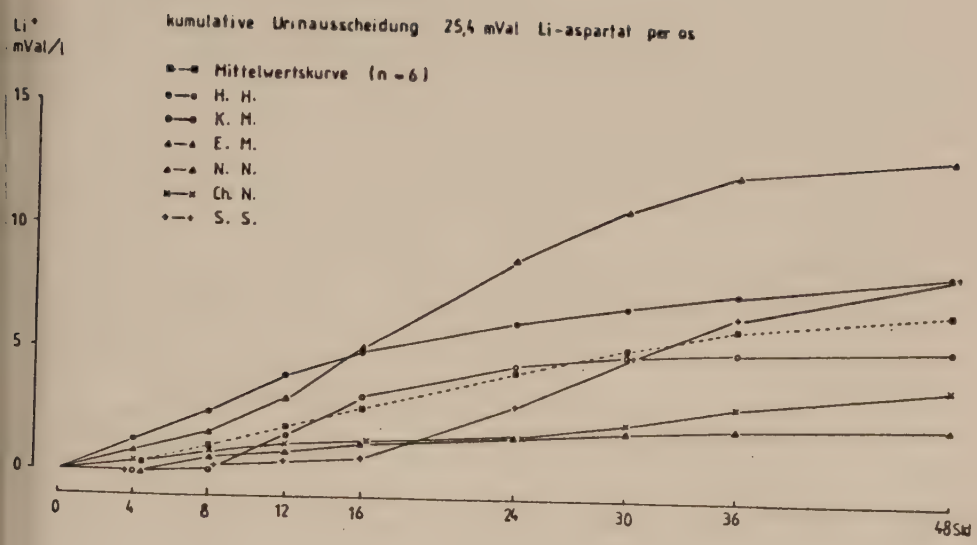

Abb. 13: Zusammenfassende Darstellung der kumulativen Urinausscheidung über einen Zeitraum von 48 Stunden nach einmaliger Gabe von 25,4 mVal Lithium-aspartat (einschließlich Mittelwertskurve) für 6 Probanden

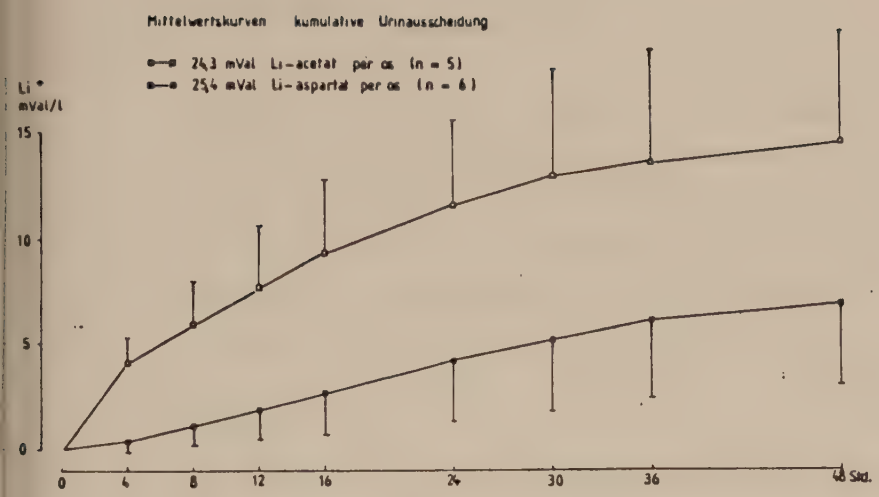

Abb. 14: Vergleichende Darstellung der Mittelwertskurven der kumulativen Urinausscheidung nach einmaliger Gabe von 24,3 mVal Lithium-acetat (n = 5) bzw. 25,4 mVal Lithium-aspartat (n = 6)

IV. Diskussion

In dieser Studie wird das pharmakokinetische Verhalten von Lithium nach Gabe von Lithium-aspartat und Lithium-acetat verglichen+). Die Ergebnisse zeigen, daß das Verhalten der Lithium-Konzentrationen im Serum, in den Erythrozyten und im Urin sich nach Gabe der beiden Lithium-Präparate erheblich unterscheidet. Während nach oraler Verabreichung von Lithium-acetat ein Gipfel der Lithium-Serumkonzentration im Mittel nach ca. 2 Stunden erreicht wird, treten nach Lithium-aspartat die maximalen Lithium-Serumkonzentrationen erst nach durchschnittlich 6 Stunden auf (siehe Tab. 1 und 2). Die maximalen Lithium-Serumspiegel unterscheiden sich auch in ihrer Höhe deutlich. Während die Lithium-Serumgipfel nach Lithium-acetat bei durchschnittlich 1,0 mVal/l liegen, betragen sie nach Lithium-aspartat nur ca. 0,3 mVal/l.

+) Die Ergebnisse der Untersuchung sind bereits auszugsweise publiziert worden (9, 17)

Der Verlauf der Lithium-Konzentration in den Erythrozyten zeigt entsprechende Unterschiede. Bei Lithiumacetat werden die Gipfel der Lithiumspiegel in den Erythrozyten nach durchschnittlich 3 Stunden (168 Min.) gemessen, bei Lithium-aspartat erst nach durchschnittlich 8 Stunden. Auch in den Erythrozyten sind die maximalen Lithiumwerte nach Lithium-acetat wesentlich höher als nach Lithium-aspartat (0,09 bzw. 0,03 mVal/l) (Tab. 1. und 2).

Entsprechend den Angaben der Herstellerfirma in einem sogenannten Relatorium (Köhler, Relatorium zu LK 166, 1973) werden nach Applikation von Lithium-aspartat wesentlich niedrigere Lithium-Serumspiegel gemessen als bei den herkömmlichen Lithiumpräparaten, weil Lithium-aspartat vorwiegend intrazellulär angereichert werden würde. Nach der Resorption werde Lithium-aspartat sofort in die verschiedenen Gewebe aufgenommen und könne deshalb zunächst nicht im Serum nachgewiesen werden. Erst nach Freisetzung von Lithium aus den Geweben erscheine Lithium in meßbaren Konzentrationen im Serum.

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Befunde sprechen gegen diese Annahmen.

Da nach Gabe der Lithiumpräparate Blut in 15-minütigen Abständen abgenommen wurde und die Nachweisgrenze für

Lithium sehr niedrig ist, muß erwartet werden, daß auch bei Gabe von Lithium-aspartat (LK 166) nach der Resorption Lithium im Serum nachweisbar ist, bevor es intrazellulär angereichert wird.

Bei den verabreichten Lithium-aspartat-Tabletten (LK 166) wird Lithium im Mittel erst ca. 3 1/2 Stunden nach Tabletteneinnahme im Serum nachgewiesen (Tab. 2), während bei Lithium-acetat bereits 18 Minuten nach Tabletteneinnahme Lithium im Serum festgestellt wird (Tab. 1). Es muß deshalb für die verabreichten Lithium-aspartat-Tabletten eine verzögerte Resorption von Lithium angenommen werden.

Wenn die Hypothese zutreffend wäre, daß Lithium-aspartat nach der Resorption sofort in die Gewebeaufgenommen wird, bevor es im Serum nachweisbar ist, dann müßte Lithium nach Gabe von Lithium-aspartat-Tabletten frühzeitig in den Erythrozyten meßbar sein. Vor allem müßte bei Lithium-aspartat Lithium in den Erythrozyten früher nachweisbar sein als im Serum.
Bei beiden geprüften Lithiumpräparaten jedoch wird Lithium in den Erythrozyten später nachgewiesen als im Serum. Bei Lithium-acetat finden sich meßbare Lithiumwerte in den Erythrozyten im Mittel 34 Min. nach Tabletteneinnahme, bei Lithium-aspartat erst ca. 5 Std. danach (Tab. 1 und 2).

Bei beiden Lithium-Präparaten treten die maximalen Lithiumwerte in den Erythrozyten später nach der Tabletteneinnahme auf als im Serum (3 Std. versus 2 Stunden bei Lithium-acetat, bzw. 8 Std. versus 6 Stunden bei Lithium-aspartat).
Eine hohe intrazelluläre Anreicherung von Lithium-aspartat in den Geweben müßte sich auch in relativ hohen Erythrozytenspiegeln von Lithium ausdrücken.
Das Verhältnis der maximalen Serum-:Erythrozytenspiegel von Lithium ist jedoch für beide Lithiumpräparate ähnlich (1,0 mVal/l : 0,09 mVal/l bei Lithium-acetat und 0,3 mVal/l : 0,03 mVal/l bei Lithium-aspartat) (Tab.1 und 2). Sowohl die Serum- wie auch die Erythrozytenspiegel betragen bei Lithium-aspartat nur ca. 1/3 der entsprechenden Maximalspiegel bei Lithium-acetat.

Die einfachste Erklärung für diese Befunde ist eine verzögerte und unvollständige Resorption von Lithium nach Applikation des verwendeten Lithium-aspartats. Aufgrund der verzögerten Resorption kann Lithium erst später im Serum und in den Erythrozyten nachgewiesen werden. Wenn die Resorption unvollständig ist, müssen die Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten niedriger sein.

Für eine unvollständige Resorption nach Applikation

von Lithium-aspartat sprechen vor allem die Ergebnisse der kumulativen Urinausscheidung. Mit Ausnahme von einer Versuchsperson wird bei allen Probanden nach Lithium-acetat mehr Lithium ausgeschieden als nach Lithium-aspartat (Abb. 6 - 10). Im Mittel werden bei Lithium-acetat (Quilonum^{R}) 68 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, bei Lithium-aspartat (LK 166) dagegen nur 31,5 % (Tab. 3).
Bei der kumulativen Urinausscheidung können allerdings erhebliche Meßfehler durch unvollständiges Urinsammeln entstehen. Auch konnten nicht alle Versuchspersonen über den gesamten vorgesehenen Zeitraum von 7 Tagen Urin sammeln. Die Sammelperioden lagen vielmehr zwischen zwei und acht Tagen (Tab. 3). Innerhalb eines Zeitraums von 48 Stunden, in dem alle Versuchspersonen Urin sammelten, wurde bei Lithium-acetat durchschnittlich 60 % der verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen, bei Lithium-aspartat dagegen nur 27 % (Abb. 12 - 14).
Die mittlere Sammelperiode war bei Lithium-aspartat länger als bei Lithium-acetat (5,2 bzw. 4,4 Tage, Tab. 3). Es wurde also trotz längerer Sammelperiode bei Lithium-aspartat weniger Lithium wieder im Urin gefunden als nach Acetat (31,5 % bzw. 68 %, Tab. 3).

Um auszuschließen, daß eine erhebliche Menge von Lithium nach Gabe von Lithium-aspartat erst verspätet

aus dem Gewebe freigesetzt und somit auch erst verspätet ausgeschieden wied, sammelte eine Versuchsperson (S. S.) nach Gabe von Lithium-aspartat über 12 Tage Urin. Wie Abb. 11 zeigt, wurde Lithium im wesentlichen in den ersten 5 Tagen ausgeschieden, d. h. in dem Zeitraum, in dem auch die anderen Versuchspersonen Urin gesammelt hatten (durchschnittliche Sammelperiode bei Lithium-aspartat: 5,2 Tage). Vom 5. - 12. Tag wird kaum noch Lithium im Urin gefunden (Abb. 11). Bei dieser Probandin, die sehr exakt Urin sammelte, wurde innerhalb von 12 Tagen von den verabreichten 25,4 mVal Lithium-aspartat ca. 14 mVal Lithium im Urin gefunden, das entspricht 55 %. Trotz der 12-tägigen Untersuchungsperiode und des zuverlässigen Urinsammelns der Probandin wird fast die Hälfte des verabreichten Lithiums nicht im Urin nachgewiesen. Da Lithium nach erfolgter Resorption fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden wird (18), muß eine unvollständige Resorption der verabreichten LK 166-Tabletten angenommen werden. Ein Teil des applizierten Lithiums muß durch den Stuhl ausgeschieden worden sein. Eine Versuchsperson (E. M.) sammelte den Stuhl über 2 Tage nach Tabletteneinnahme von Lithium-aspartat. In den Stuhlproben fanden sich etwa 6 mVal Lithium. Dieses Ergebnis, welches nur bei einer Versuchsperson gewonnen werden konnte, spricht ebenso für eine unvollständige Resorption von Lithium nach Ein-

nahme von Lithium-aspartat.
Um die Interpretation einer verzögerten und unvollständigen Resorption von Lithium nach Gabe von Lithium-aspartat weiter abzusichern, wurde einer Versuchsperson der Ampulleninhalt einer Lithium-aspartat-Lösung oral verabreicht. Unter dieser Applikationsbedingung wurde Lithium-aspartat unmittelbar nach Medikamenteneinnahme im Serum nachgewiesen. Ein Gipfel der Lithium-Serumkonzentration fand sich nach ca. 30 Minuten (dieser Befund ist im Ergebnisteil nicht dargestellt). Auch dieses Ergebnis zeigt, daß nach Resorption von Lithium-aspartat Lithium nicht sofort in die Gewebe aufgenommen wird, sondern zunächst im Serum nachweisbar ist. Die verzögerte und unvollständige Resorption von Lithium-D,L-Aspartat muß Folge der galenischen Zubereitung der Tabletten sein. Wegen der geringen Bioverfügbarkeit sind die geprüften LK 166-Tabletten für eine breite klinische Anwendung bei der Lithium-Therapie nicht zu empfehlen.

Consbruch et al, 1977 (6) führten zur gleichen Zeit und unabhängig von unserer Arbeitsgruppe eine pharmakokinetische Studie an 8 gesunden Versuchspersonen mit Lithium-D,L-Aspartat durch. Sie beobachteten 3 Stunden nach Einnahme von 19,2 mVal Lithium-Aspartat einen Lithium-Serumspiegel von durchschnittlich 0,45 mVal/l (0,33 - 0,61). Für die ersten 3 Stunden sind keine Lithiumwerte angegeben. Im Urin wurden innerhalb von

48 Stunden im Mittel 69 % des verabreichten Lithium-D,L-Aspartats ausgeschieden (bei Lithium-acetat 92,5 %). Nach 72 Stunden wurden insgesamt 78,8 % der verabreichten Dosis von Lithium-D,L-Aspartat gemessen. Diese Ergebnisse zeigen, daß in der Studie von Consbruch et al eine bessere Resorption von Lithium-D,L-Aspartat erfolgte, als bei unseren Versuchspersonen.

Consbruch et al übernehmen ohne kritische Überprüfung die Hypothese der "Elektrolytschlepper"-Wirkung von Aspartat und schließen aus ihren Befunden, daß bei Lithium-D,L-Aspartat niedrigere Lithium-Dosen und niedrigere Lithium-Serumspiegel für die klinische Wirksamkeit ausreichend sein müßten als bei den herkömmlichen Lithium-Präparaten.

Die in meiner Arbeit gewonnenen Befunde dagegen sprechen dafür, daß sich Lithium nach erfolgter Resorption bei Gabe von Lithium-aspartat und Lithium-acetat pharmakokinetisch gleichartig verhält. Es ergibt sich kein Anahlt für eine besondere intrazelluläre Anreicherung von Lithium nach Gabe von Lithium-D, L-Aspartat.

In weiteren Untersuchungen wurde Lithium-acetat und Lithium-aspartat den gleichen Versuchspersonen intravenös verabreicht. Bei diesen Versuchen, in denen

eine unterschiedliche Resorption von Lithium entfällt, verhalten sich die Lithium-Spiegel im Serum und im Urin bei beiden Lithiumsalzen gleichartig (siehe Dissertation K. Maierhofer, in Vorbereitung).
Dieses Ergebnis weist ebenfalls darauf hin, daß die Unterschiede in den Lithium-Verlaufskurven bei oraler Gabe der beiden Lithium-Präparate auf unterschiedliche Resorption von Lithium zurückgeführt werden müssen.
Bei intravenöser Applikation von Lithium-D,L-Aspartat ergeben sich keine pharmakokinetischen Besonderheiten im Vergleich zu Lithium-acetat.

Die Hypothese einer Kationen-Carrierfunktion von Aspartat ist auch in grundlegenden biochemischen Untersuchungen nicht exakt nachgewiesen worden.
Aufgrund der pharmakokinetischen Untersuchungen mit Lithium-D,L-Aspartat muß auch bezweifelt werden, ob bei Anwendung von Kalium-Magnesium-D,L-Aspartat eine höhere intrazelluläre Anreicherung von Kalium erzielt werden kann als nach Gabe von Kaliumchlorid.
Für Kalium-Magnesium-Aspartat fehlen noch exakt durchgeführte pharmakokinetische Studien.

V. Zusammenfassung

In der Arbeit wird das pharmakokinetische Verhalten von Lithium nach oraler Gabe von Lithium-D,L-Aspartat (LK 166) und Lithium-acetat (Quilonum^{R}) verglichen. Von Lithium-aspartat wurde behauptet, daß es zu einer besonderen Anreicherung von Lithium im Gewebe führe, da Aspartat als "Elektrolyt"-Schlepper an der Zellmembran wirke.

Fünf gesunde Versuchspersonen erhielten jeweils als Einzeldosis sowohl 25,4 mVal Lithium-aspartat als auch 24,3 mVal Lithium-acetat. Es wurden der Verlauf der Lithium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten und die kumulative Urinausscheidung bestimmt.

Es ergaben sich deutliche Unterschiede in den gemessenen Parametern nach Verabreichung der beiden Lithium-Präparate. Nach Lithium-acetat trat ein Gipfel der Lithium-Konzentration im Serum nach ca. 2 Stunden auf, nach Lithium-aspartat erst nach ca. 6 Stunden (Mittelwerte: 117 ± 42 Minuten, bzw. 6 Std. 20 Minuten ± 1 Std. 30 Minuten). Die maximalen Lithium-Serumwerte betrugen bei Lithium-acetat ca. 1,0 mVal/l, bei Lithium-aspartat nur 0,3 mVal/l (Mittelwerte 1,0 ± 0,1 mVal/l bzw. 0,28 ± 0,2 mVal/l).

Der Verlauf der Lithium-Konzentration in den Erythrozyten zeigte entsprechende Unterschiede. Bei Lithium-acetat werden die Gipfel der Lithiumspiegel in den Erythrozyten nach durchschnittlich ca. 3 Stunden, bei Lithium-aspartat nach durchschnittlich ca. 8 Stunden gemessen (Mittelwerte: 168 ± 27 Minuten bzw. 8 Std. ± 1 Std. 16 Minuten). Auch in den Erythrozyten sind die maximalen Lithiumwerte nach Lithium-acetat wesentlich höher als nach Lithium-aspartat (0,09 ± 0,01 mVal/l bzw. 0,03 ± 0,02 mVal/l).

Die kumulative Urinausscheidung ergab, daß nach Lithium-acetat innerhalb des Untersuchungszeitraums von durchschnittlich 5 Tagen im Mittel 68 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden wurde, nach Lithium-aspartat dagegen nur durchschnittlich 31,5 %. Bei einer zusätzlichen Versuchsperson, die nach Lithium-D,L-Aspartat über 12 Tage Urin sammelte, wurde zwischen dem 5. und 12. Tag nur noch wenig Lithium zusätzlich ausgeschieden.

Diese Ergebnisse weisen deutlich auf eine verzögerte und unvollständige Resorption der geprüften Lithium-D, L-Aspartat-Tabletten hin. Es ergab sich kein Anhalt für eine besondere Gewebsanreicherung von Lithium nach Gabe von Lithium-D,L-Aspartat.

VI. Literaturverzeichnis

1 Amidsen, A.: Serum level monitoring clinical pharmacokinetics of Lithium. Clinical Pharmakokinetics 2: 73-92 (1977)

2 Amdisen, A.: Monitoring of lithium treatment through determination of lithium concentration. Danish Med. Bull. 22: 277-291 (1975)

3 Caroll, B. J. and Feinberg, M. P.: Intracellular lithium (abstract). Am. Psychiat. Ass. Sci. Proc. 130: 150 (1977)

4 Caspar, R. C., Pandey, G., Gosenfeld, L. and Davis, J. M.: Intracellular lithium and clinical response. Lancet ii. 418 (1976)

5 Cazzulo, C. L. and Smeraldi, E.: Intracellular lithium concentration and clinical response. Br. J. Psychiatry. 126: 289 - 300 (1975)

6 Consbruch V., M. Orth und R. Degkwitz: Zur klinischen Anwendung von Lithium-aspartat. Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 24: 1077 - 1079 (1974)

7 Elizur A., B. Shopsin, and S. Gershon: Intra:extracellular lithium ratios. and clinical course in effective states. Clin. Pharm. Ther. 13: 947 - 952 (1972)

8 Frazer, A., Secunda, S. K., and Mendels,J: Clin. chim. acta 36, 499 (1972)

9 Greil, W., Schnelle, K., und Seibold, S.: Intra/extrazelluläres Lithiumverhältnis. Klinische und experimentelle Untersuchung an Thrombozyten und Erythrozyten. Arzneimittel-Forschung. 24: 1079-1084 (1974)

10 Greil, W.: Therapie mit Lithiumsalzen und Rezidivverhütung bei phasischen Psychosen. Therapiewoche. 27: 1286-1300 (1977)

11 Greil, W., Becker, B.F., and Duhm, J.: On the relevance of the red blood cell/ plasma lithium ratio. in: Lithium, Controversies and Unresolved Issues. (Cooper, T.B., Gershon, G., Kline, N.S., and Schou, M.; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton; 209-217, 1979)

12 Köhler F., Relatorium zu LK 166, (Köhler-Chemie, Alsbach) (1973)

13 Mendels, J. and Frazer, A.: Intracellular lithium concentration und clinical response. Towards a membrane theory of depression. J. Psychiat. Res. 10: 9 - 18 (1973)

14 Mendels, J., Frazer, A., Baron, J., Kukopulos, A., Reginaldi, D., Tondo, L., and Caliari, B.: Intra-erythrocyte lithium ion concentration and long-term maintenance treatment. Lancet i. 966 (1976)

15 Mendlewicz, J. and Verbanck, P.: Lithium ratio and clinical response in manic-depressive illness (letter) Lancet i. 1408-1409 (1976)

16 Rybakowski, J. and Strzyzewski, W.: Red blood cell lithium index and long-term maintenance treatment (letter) Lancet ii: 418-419 (1976)

17 Schnelle K. and W. Greil
The pharmacokinetic profiles of lithium acetate und lithium aspartate.
Clin. Pharm. Ther. 17, 243 (1975)

18 Schou, M.: Heutiger Stand der Lithium-Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. Nervenarzt 45: 397-418 (1974)

Lebenslauf

1.8.1940	geboren in München
1946 - 1953	Volksschule in Postau/Ndb.
1953 - 1956	Realschule in Niederviehbach
1956	Mittlere Reife
1956 - 1969	Sachbearbeiterin bei BARMER ERSATZKASSE
1966 - 1970	Abendgymnasium für Berufstätige in München
1970	Abitur
1970 - 1976	Medizinstudium in München
23.6.1976	Staatsexamen
1.7.1976 - 30.6.77	Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Dingolfing
1.7.1977 - 30.9.77	Chirurgische Assistentenzeit im Kreiskrankenhaus Dingolfing
1.10.1977-28.5.80	Chirurgische Assistentenzeit im Kreiskrankenhaus Mallersdorf
1.6.80 - 31.12.80	Praxisvertretung im Landkreis Landshut
1.1.1981	prakt. Ärztin in Adlkofen bei Landshut
seit 6.10.1976	verheiratet mit Herrn Klaus Maierhofer, Arzt

Felicitas Maierhofer